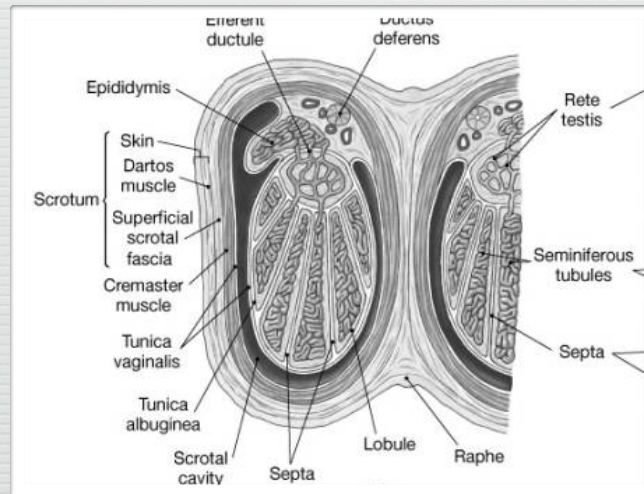
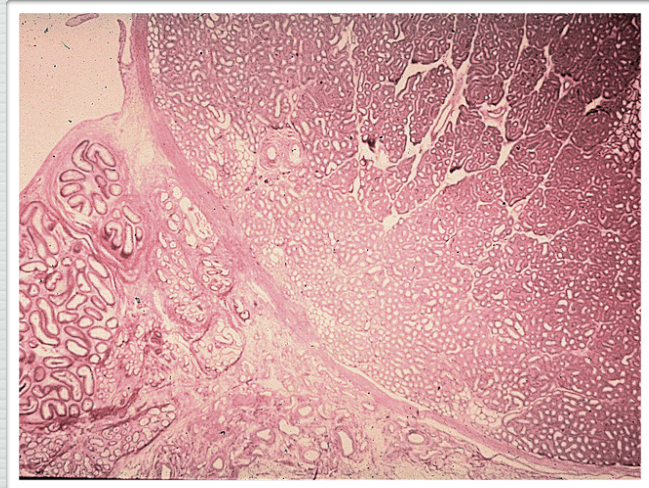
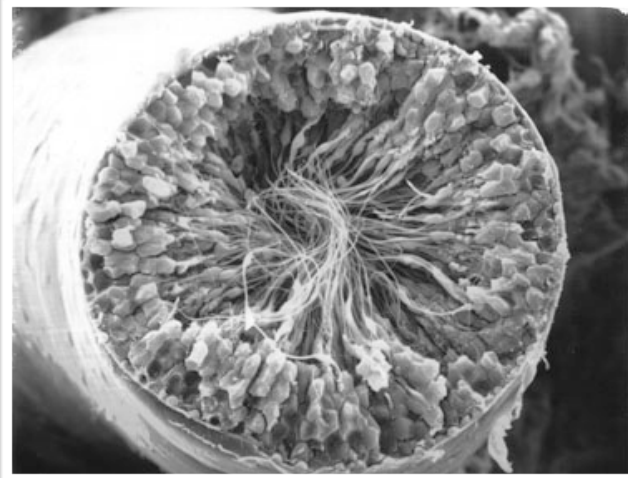
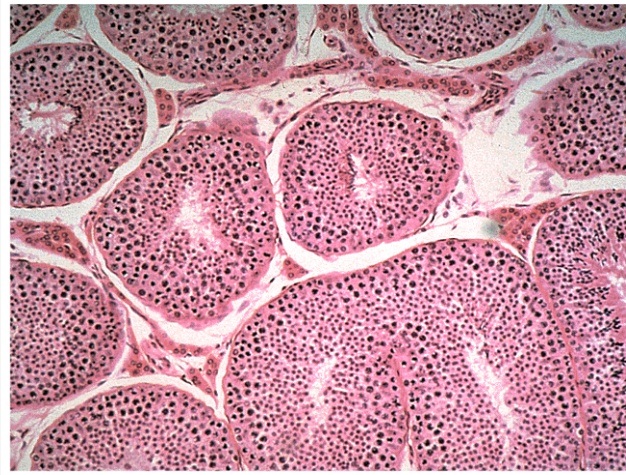
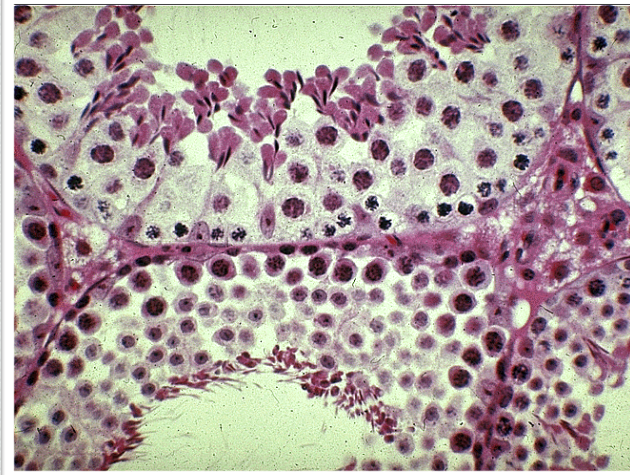
Ipogonadismo Maschile

Riccardo Bonadonna

A.A. 2011-2012

Androgeni: alcuni fatti

- Gli androgeni influenzano quasi tutti gli organi e apparati
- La differenziazione sessuale del feto richiede:
  - informazione genetica dei cromosomi sessuali
  - testosterone, diidrotestosterone e ormone inibente l'organo del Muller
- La virilizzazione puberale richiede un aumento della biodisponibilità di testosterone
- Il testosterone è essenziale per la normale funzione riproduttiva

La gonade maschile

Testicolo

Tubulo seminifero

Tubuli seminiferi, spermatogoni, cellule del Sertoli, cellule di Leydig

Cellule del Sertoli

Spermatociti, spermatogoni e cellule del Sertoli

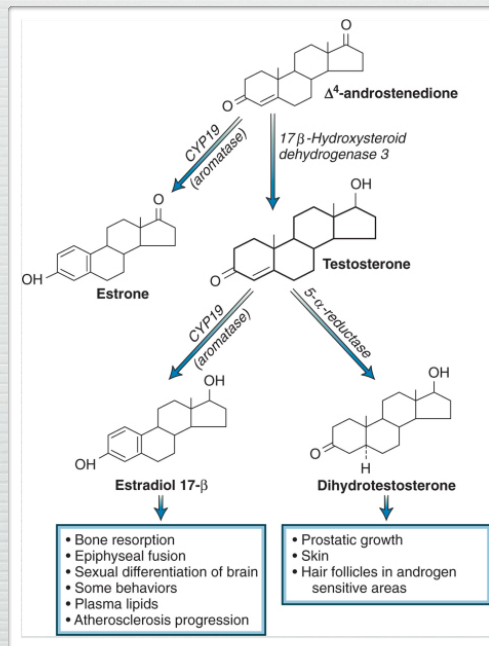
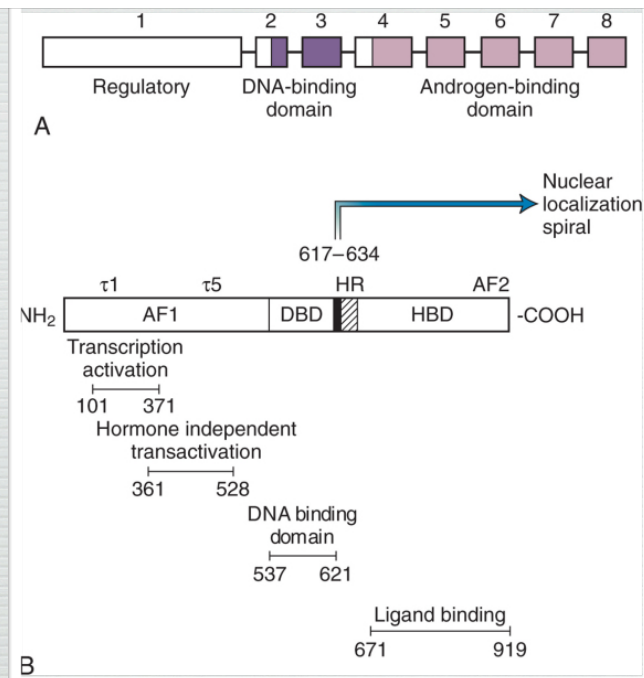
Il Testosterone

- Il testosterone è prodotto dalle cellule di Leydig (adulte, precursori e immature) ed è il principale androgeno circolante
- La secrezione di T è controllata da LH
- Le c. di Leydig adulte sono sotto il controllo di LH
- Derivano da precursori indifferenziati, a opera di LH, IGF-1, TGF-alfa, TGF-beta, IL-1 e bFGF

Testosterone biosynthetic pathways in the human testis. There are two pathways by which pregnenolone derived from cholesterol can be converted to testosterone. The Δ5 pathway that goes through pregnenolone, 17-hydroxypregnenolone, DHEA, and androstenediol involves side chain cleavage and reduction of the 17-keto group before A-ring oxidation. The Δ4 pathway involves A-ring oxidation of pregnenolone before side chain cleavage and the reduction of the 17-keto group. In the human testis, the Δ5 pathway predominates. The delivery of cholesterol to the inner mitochondrial membrane for side chain cleavage, the rate-limiting step in testosterone biosynthesis, is under the control of luteinizing hormone (LH). As shown in the figure, cholesterol for testosterone biosynthesis can be synthesized de novo within the cell, or it can be derived from circulating cholesterol or from cholesterol esters. StAR, steroidogenic acute regulatory protein; CYP11A1, the side chain cleavage enzyme; 3βHSDII, 3-β hydroxysteroid dehydrogenase; CYP17, 17-α hydroxylase; 17β HSD3, 17-β hydroxysteroid dehydrogenase.
(Reproduced from Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testis and the male reproductive tract. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2003:709-763.)

Binding of circulating testosterone to plasma proteins in men and women. Most of circulating testosterone is bound with high affinity to sex hormone–binding globulin and with low affinity to albumin. Only 0.5% to 3% of circulating testosterone is unbound or free and measured by the equilibrium dialysis method. The term bioavailable testosterone denotes the fraction of circulating testosterone that is unbound or bound to albumin and can be measured by the ammonium sulfate precipitation method. SHBG, steroid hormone–binding hormone; T, testosterone.

La Sex Hormone Binding Globulin

- Glicoproteina, secreta dal fegato, alta affinità per T e estradiolo
- Maggiore proteina trasportatrice degli steroidi sessuali
- SHBG bassa in:
  - somministrazione di androgeni
  - obesità e iperinsulinemia
  - sindrome nefrosica
- SHBG alta in:
  - ipertiroidismo
  - infiammazione cronica
  - invecchiamento

Il testosterone come pro-ormone

A, Schematic representation of the androgen receptor gene. Each box represents an exon. The androgen-binding domain comprises about 250 amino acids in the C-terminal region of the protein that are encoded by exons 4 to 8. The regulatory region is encoded by exon 1 and a part of exon 2, and the DNA-binding region is encoded by exon 3 and a part of exon 2. B, Functional domains of the androgen receptor protein. The N-terminal region of the androgen receptor protein contains the activation function 1 (AF1) domain with two trans-activation function T1 (101 to 371 aa) and T5 (361-528 aa). The DNA binding domain (DBD) resides in the middle and is followed by a nuclear localization signal (NLS) and the hinge region (HR). The hormone binding domain (HBD) is located at the carboxyterminal end of the protein and binds ligands and heat shock protein.
(Adapted from Klocker H, Gromoll J, Cato ACB. Androgen receptor: molecular biology. In Nieschlag E, Behre HM, eds/Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2004:39-92.)

Manifestazioni indotte dagli androgeni alla pubertà

- Genitali esterni: sviluppo e pigmentazione del pene e dello scroto; sviluppo rughe sulla cute scrotale
- Apparato pilifero: barba, baffi; linea di impianto capelli di tipo maschile; crescita peli a forma romboidale in area pubica; aumento peli ascelle, tronco, arti e perineo
- Sviluppo somatico: accelerazione crescita
- Apparato vocale: ingrossamento laringe, ispessimento corde vocali
- Prostata: aumeno di volume e inizio secrezione
- Psiche: aggressività, libido

Principali azioni degli androgeni nel maschio

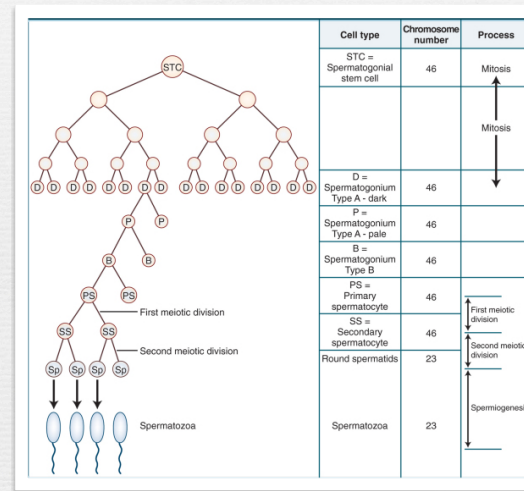
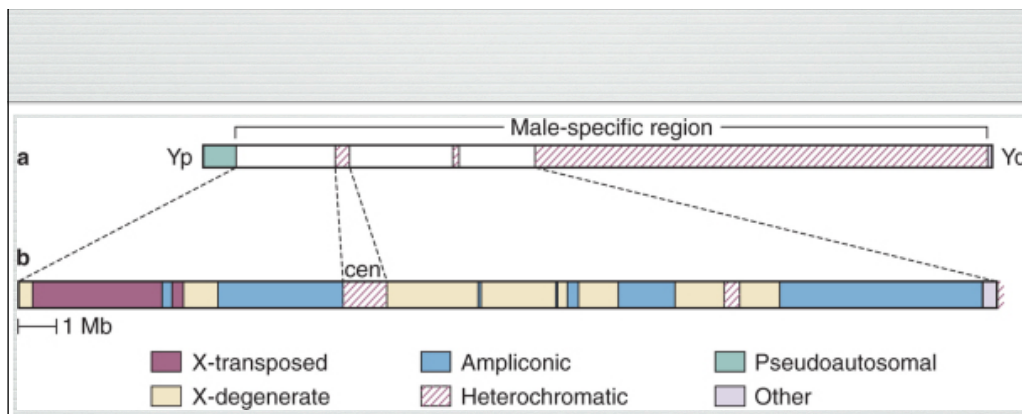
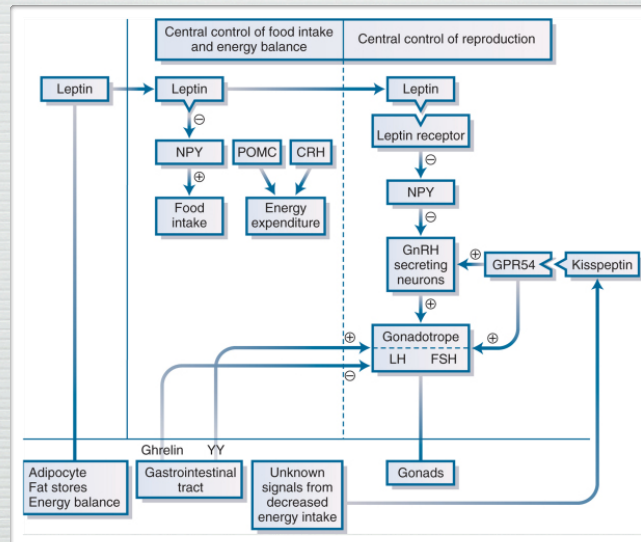
Età della vita	Funzione	Conseguenze fenotipiche del difetto
Embrione	Differenziazione maschile	Pseudoermafroditismo
Pubertà	Sviluppo caratteri sessuali secondari	Eunucoidismo
Adulto	Mantenimento libido e potenza sessuale	Riduzione peli sessuali, aspetto vecchieggiante

Altri effetti degli androgeni

- Aumento sintesi proteica e massa muscolare
- Inibizione differenziazione di pre-adipociti in adipociti

Schema della spermatogenesi

- Richiede interazioni fra cellule germinali, c. di Sertoli e c. di Leydig e sinergia fra LH e FSH
- Il bersaglio di LH è la c. Leydig
- Il bersaglio di FSH è la c. di Sertoli
- Prima della pubertà FSH è necessario per la spermatogenesi; dopo la pubertà basta LH

Cell type	Chromosome number	Process
STC = Spermatogonial stem cell	46	Mitosis
		Mitosis
D = Spermatogonium Type A - dark	46	
P = Spermatogonium Type A - pale	46	
B = Spermatogonium Type B	46	
PS = Primary spermatocyte	46	First meiotic division
SS = Secondary spermatocyte	46	Second meiotic division
Round spermatids	23	Spermiogenesis
Spermatozoa	23	

A schematic representation of germ cell development during human spermatogenesis. The germ cell precursors are capable of self-renewal by mitotic division. After puberty, some spermatogonia undergo differentiation into primary spermatocytes, which underto two sets of meiotic divisions to form four haploid spermatids. The round spermatids by undergoing a series of differentiation steps, become elongated, develop a tail, and are transformed into sperm. The process of spermatogenesis takes 73 days in the human testis. Spermatogonial stem cells, spermatogonia, and primary spermatocytes are diploid (i.e. they carry 46 chromosomes), while spermatids and spermatozoa are haploid (i.e. they carry 23 chromosomes).

Il cromosoma Y

The biochemical pathways that link energy homeostasis and central control of reproduction. The biochemical signals indicating the state of energy stores originate in the adipocytes and are mediated through leptin and neuropeptide Y (NPY). Leptin, the product of the ob gene, is secreted by adipocytes and regulates gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion by down-regulating NPY, which in turn down-regulates GnRH secretion. The net effect of leptin is to stimulate GnRH output. Additionally, leptin also stimulates luteinizing hormone (LH) secretion through a nitric oxide–mediated mechanism. Ghrelin and peptide YY, which originate in the gastrointestinal tract, have also been shown to regulate gonadotropin secretion. Kisspeptin, the natural ligand for the G protein 54 receptor, integrates signals from nutritional intake and energy stores and cross-communicates them to GnRH-secreting neurons and to gonadotropes. Thus, a complex array of signals originating in the energy stores, gastrointestinal tract, and other unknown sites is integrated centrally to regulate gonadotropin secretion and energy intake and expenditure. CRH, corticotropin-releasing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; GPR54, G protein–coupled receptor; POMC, propiomelanocortin.

Malattie delle gonadi maschili

- Alterazioni della produzione e dell'azione degli androgeni
- Alterazioni delle cellule germinali
- Neoplasie testicolari

Ipogonadismo

- Sindrome dovuta a ridotta produzione o azione degli androgeni
- Ipogonadismo primario (anomalie della funzione testicolare)
  - basso T, alterazioni della spermatogenesi, elevati LH e FSH
- Ipogonadismo secondario (anomalie della regolazione ipofisaria o ipotalamica della gonade)
  - basso T, LH e FSH bassi o “normali”
- Resistenza androgenica (ridotta azione androgenica sui tessuti bersaglio)

Ipogonadismi primari

- Sindrome di Klinefelter (47, XXY)
- Criptorchidismo non corretto
- Terapia radiante
- Chemioterapia
- Orchite
- Trauma
- Anorchia
- Farmaci (ketoconazolo)
- Sindrome di Noonan
- Distrofia miotonica
- Mutazioni del recettore di LH (o sue subunità)
- Poliendocrinopatia autoimmune I

Ipogonadismi secondari

- Malattie croniche (HIV, COPD, insufficienza renale avanzata)
- Tumori della regione ipotalamo-ipofisaria
- Iperprolattinemia
- Farmaci (oppioidi, steroidi anabolizzanti)
- Trauma cranico, chirurgia
- Apoplessia ipofisi
- Sindrome di Prader-Willi
- Malattie infiltrative (emocromatosi, sarcoidosi, istiocitosi)
- Ipogonadismo idiopatico, sindrome di Kallmann
- Sindromi genetiche con ipogonadismo ipogonadotropo
- Abuso di droghe (alcool, marijuana)
- Eccesso esercizio fisico
- Disturbi dell'alimentazione
- Infezioni

Ipogonadismi a doppia patogenesi

- Invecchiamento
- Emocromatosi
- Alcolismo
- Drepanocitosi
- Ipoplasia surrenalica congenita (mutazioni di DAX-1)

Sindrome di Klinefelter

- Sindrome clinica causata da anomalo cariotipo (47, XXY; ma anche 46,XY/47,XXY, 48,XXYY, 48,XXYY, 49,XXXXY)
- Prevalenza: 1/500, 1/1000 nati vivi
- Eziologia: mancata disgiunzione dei cromosomi sessuali in uno dei genitori (2/3 dei casi madre) durante la prima meiosi delle cellule germinali
- Fattore di rischio: età avanzata della madre

Sindrome di Klinefelter

- Ipogonadismo primario (ipergonadotropo)
- Spesso normale sviluppo puberale
- Azoospermia e sterilità (ma nei casi di mosaicismo possono esservi cellule della linea germinale, e talora fertilità) dovuta a disgenesia tubulare post-pubertà
- Nell'adulto ipotrofia testicolare, ridotto sviluppo dei caratteri sessuali secondari, aspetto eunucoide
- Mortalità aumentata per: carcinoma del polmone, della mammella, e linfoma non-Hodgkin
- Ridotto rischio di carcinoma della prostata

Sindrome di Klinefelter

- Sospetto clinico
- Basso T, elevato LH
- Cariotipo (leucociti circolanti)
- Disgenesia testicolare (testicoli piccoli, fibrosi); talora biopsia testicolare, specie in casi di mosaicismo (mappa cromosomica di biopsia testicolare)

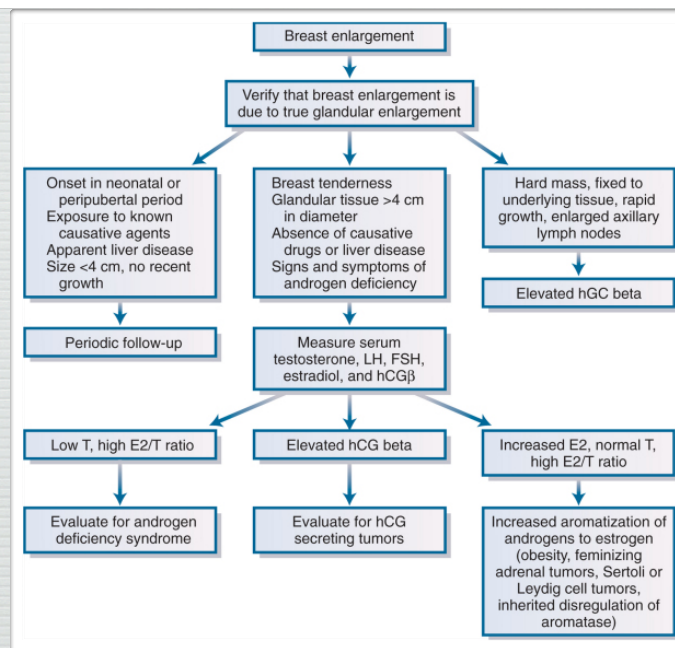
Diagnosi dell'ipogonadismo maschile. 1.
Valutazione clinica
T totale
< 9.4 nmol/l
T totale
9.4-15.0 nmol/l
T totale
>15.0 nmol/l
Ripetere per conferma e diagnosi
Misurare T libero
T libero ridotto
Ripetere per conferma e diagnosi
No deficit produzione androgeni

Diagnosi dell'ipogonadismo maschile. 2.
Misurare LH e FSH
LH e/o FSH Alto
Cariotipo per escludere s. di Klinefelter
LH e FSH bassi o "normali": ipogonadismo secondario
Misurare ormoni ipofisi, metabolismo ferro; RMN ipofisi
Se altre cause escluse, considerare tratti dismorfici e sindromi ipotalamiche

Ginecomastia

- Ingrandimento della mammella maschile dovuto a proliferazione benigna del tessuto ghiandolare
- Patogenesi: squilibrio fra azione di estrogeni e androgeni o aumento del rapporto estrogeni/androgeni
- N.B.: nel maschio >85% dell'estradiolo deriva da conversione periferica (cute, tessuto adiposo) degli androgeni a estradiolo
- Prevalenza più elevata nel periodo neonatale, durante la pubertà e nell'anziano

Ginecomastia. Cause

- Aumento produzione estrogeni
  - Tumori surrenalici
  - Epatopatie
  - Deficit di 17ß-OH-steroidodeidrogenasi
- Aumento attività aromatasi
  - Obesità
  - Invecchiamento
  - Sindrome familiare da eccesso di aromatasi
  - Neoplasie testicolari
  - Neoplasie surrene e fegato
- Ridotta produzione/azione androgeni
  - Sindrome da resistenza agli androgeni
  - Deficit di 5-Alfa reduttasi
  - Tireotossicosi
  - Sindrome di Klinefelter

Valutazione di un paziente con ginecomastia

Neoplasie del testicolo
Epidemiologia

- Incidenza 2-3/100000 per anno
- 1% della mortalità per cancro (ma in calo!)
- Bambini, giovani adulti, anziani
- Possono essere bilaterali
- Fattori favorenti
  - criptorchidismo
  - cromosomopatie
  - esposizione ad alte o basse temperature
  - disgenesie gonadiche

Neoplasie del testicolo.
Tipi Istologici.

- Seminoma
- Carcinoma embrionale
- Coriocarcinoma
- Teratoma
- Gonadoblastoma
- Tumore a c. di Leydig
- Tumore a c. di Sertoli
- Adenocarcinoma

Neoplasie del testicolo.
Clinica.

- Pesantezza
- Dolore
- Ingrandimento del testicolo
- Irregolarità (masse) del testicolo

Neoplasie del testicolo.
Biomarkers e Imaging

- Biomarkers
  - alfa-FP
  - beta-HCG
  - LDH
- Imaging
  - Ecografia dello scroto
  - TAC addome/pelvi
  - Rx (o TAC)torace

Domande?